# Über das Calactin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt im April 1939
von

**Carl Eric Hütz**
aus Boston U.S.A.

---

1939

# Über das Calactin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt im April 1939
von

**Carl Eric Hütz**
aus Boston U.S.A.

---

1939

Berichterstatter: Geheimrat Professor Dr. H. Wieland

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 1939

*Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Laboratorium der Universität München unter Leitung von Herrn Dozent Dr. habil. G. Hesse ausgeführt.*

*Herrn Dozent Dr. habil. G. Hesse danke ich auch an dieser Stelle herzlich für die mir bei der Ausführung der Arbeit stets gewährte Hilfe, sowie für seine wertvollen Ratschläge.*

*Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland möchte ich für das meinem Studium und meiner Arbeit stets entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank aussprechen.*

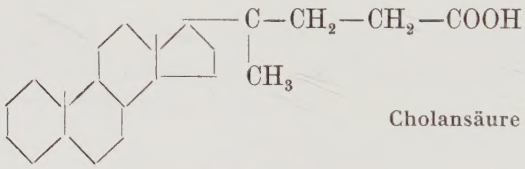
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

**Meinem lieben Vater**

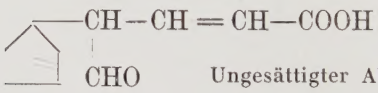
# Einleitung

Die in den verschiedensten Pflanzen und im Tierreich bei den Kröten vorkommenden Herzgifte sind in ihrem allgemeinen Aufbau weitgehend ähnlich. Sie bestehen alle aus einem sterinähnlichen Grundkörper, der stets mit einem oder mehreren zuckerähnlichen Partnern verknüpft ist. Die physiologische Wirksamkeit ist an den Sterinanteil geknüpft. Sie wird aber nach Intensität und Charakter durch den Zuckerrest verändert. Alle bisher bekannten Herzgifte lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Die eine umfaßt Derivate der Cholansäure — die andere leitet sich von ihrem niedrigeren Homologen, der Norcholansäure, ab.

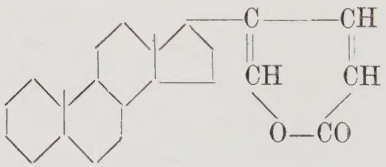
Derivate der Cholansäure sind die Gifte der Meerzwiebel (Scylla maritima) und die Krötengifte. Ihr Genin enthält 24 C-Atome und als wesentliche Gruppierung einen doppelt ungesättigten Laktonring, der sich von einer enolisierten Aldehydsäure ableitet.




Cholansäure



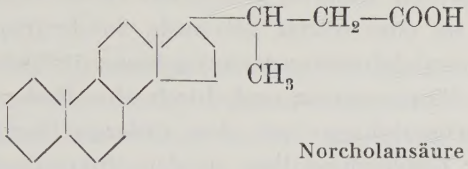

Ungesättigter Aldehyd



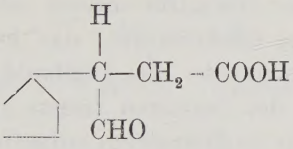

Herzgift

Jede Zerstörung dieses Ringes hebt die Wirksamkeit vollständig auf.

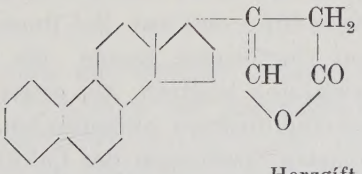
Die zweite, größere Gruppe, deren längst bekannte Vertreter die Digitalis- und Strophantus-Gifte sind, enthalten wie die Norcholansäure im Grundkörper nur 23 C-Atome. Auch bei ihnen ist eine Enol-Laktongruppe wesentlich für die physiologische Wirkung. Die Laktongruppe leitet sich in der gleichen Weise von der Norcholansäure ab, indem die Methylgruppe der Seitenkette zur Aldehydgruppe abgewandelt ist. Dieser Aldehyd in seiner Enolform schließt dann das Lakton, welches in diesem Fall ein $\gamma$-Lakton ist.




Norcholansäure




Gesättigter Aldehyd




Herzgift

Die Gifte der beiden Gruppen sind chemisch leicht zu unterscheiden durch die Legal-Probe. Nur $\beta$-$\gamma$-ungesättigte $\gamma$-Laktone geben eine dunkelrote Färbung mit Nitroprussidnatrium in Pyridin-Lösung bei Zusatz von Natronlauge. Die Herzgifte der Calotropis-Pflanze geben ebenfalls die Legal-Probe und lassen sich durch verschiedene Reaktionen auf einen Stammkörper mit 23 C-Atomen abbauen.

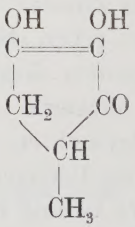
Die drei bisher untersuchten Hauptgifte der Calotropis-Pflanze, das Calotropin, das Uscharin und das Calotoxin konnten vor kurzem durch ihre Genine in Zusammenhang gebracht

werden. Für das hier behandelte Calactin als viertes Hauptgift wird in dieser Arbeit der Zusammenhang mit Uscharin und so mit den anderen Giften hergestellt werden. Damit ist bewiesen, daß die vier Calotropis-Gifte eng zusammengehören und das gleiche Grundgerüst haben. Für das beim Abbau entstehende Genin vermuten wir einen entsprechenden Aufbau wie bei den Digitalis-Giften. Ein Beweis hierfür ist allerdings noch nicht erbracht worden.

Es scheint, daß die Calotropis-Gifte in ihrem *Genin* nicht prinzipiell von den anderen Herzgiften verschieden sind. Dennoch bilden sie eine scharf getrennte Sondergruppe, die sich durch ihren vergleichsweise geringen Sauerstoffgehalt, ihre auffallend hohe Säureresistenz und durch eine Reihe ihnen eigentümlicher Farbreaktionen von den anderen Herzgiften unterscheidet. Der Unterschied liegt in der glukosidischen Komponente.

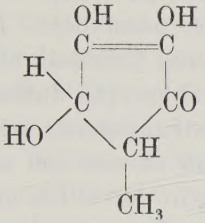
Die Mehrzahl der Herzgifte enthält echte Zucker. So enthält das Uzarin zwei Glukosereste, das k-Strophantosid eine Glukose und eine Cymarose, das Digilanid eine Glukose und drei Digitoxose. Bei den letzteren treten also neben Glukose bereits spezifische, nur in Herzgiften aufgefundene Kohlehydrate auf, die sauerstoffärmer sind als normale Zucker.

Noch weiter von den normalen Kohlehydraten, aus denen sie vermutlich entstanden sind, haben sich die Zuckerkomponenten der Calotropis-Gifte entfernt. Bei ihnen handelt es sich wahrscheinlich um ringförmige Ketole, die eine auffallend starke Reduktionswirkung besitzen. Als erster Stoff dieser Art wurde die Methylreduktinsäure aufgefunden. Man erhält sie bei den verschiedensten Spaltungen des Calotropins, in kristallisierter Form bei der trockenen Destillation. H e s s e und R e i c h e n e d e r haben folgende Formel abgeleitet und durch oxydativen Abbau bewiesen[1]).



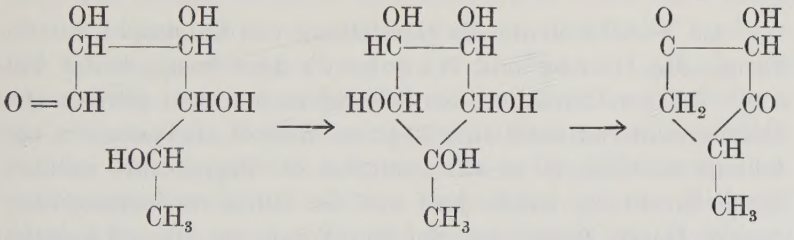
Methylreduktinsäure

Calotoxin liefert in gleicher Weise ein kristallisiertes Destillat, das ein Sauerstoff-Atom mehr enthält. Es ist vielleicht eine Oxy-methylreduktinsäure[2]).



Oxy-methylreduktinsäure

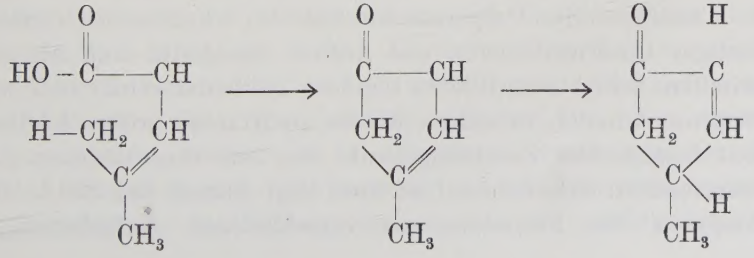
Es ist leicht vorstellbar, daß die Methylreduktinsäure in der Pflanze aus einer Methyl-Pentose entstanden ist. Der Weg ihrer Entstehung aus Rhamnose, die mehrfach als Herzgiftglukosid gefunden wurde, könnte folgender sein:



Rhamnose

Ketoform der Methylreduktinsäure

Es ist aber noch ein anderer Zusammenhang denkbar, nämlich mit den Fettsäuren des Calotropis-Harzes. Hieraus haben Hesse und Eilbracht[3]) eine ungesättigte Säure isoliert, die sonst noch nicht in Naturprodukten aufgefunden wurde, die Brenzterebinsäure. Aus ihr kann man sich durch einfachen Ringschluß und Verschiebung der Doppelbindung den Grundkörper der Methylreduktinsäure entstanden denken.



Um Näheres über die Verknüpfung der Methylreduktinsäure zu erfahren, war es notwendig, größere Mengen Calotropin zu beschaffen. Da die Ausbeuten an kristallisiertem Calotropin aus der getrockneten Droge verhältnismäßig schlecht waren, wurde die Milch untersucht. Bei deren Aufarbeitung wurde neben Uscharin und Calotoxin ein kristallisierter Körper erhalten, der sich dem Calotropin äußerst ähnlich verhielt und auch den gleichen Zersetzungspunkt zeigte. Die Analysenergebnisse zeigten jedoch, daß es sich um ein neues Gift handelte. Nach seiner Auffindung in der Milch nannten wir es Calactin. Die Konstitutionsaufklärung dieses neu aufgefundenen Giftes wird in dieser Arbeit in Angriff genommen.

*Isolierung und Summenformel des Calactins.*

Als Vorbild diente die Darstellung von Calotropin aus der Droge, die Hesse und Reicheneder ausgearbeitet hatten[1]). Bei der Extraktion des Calotropins aus dem getrockneten Pflanzenmaterial hatte sich 50-proz. Alkohol als besonders vorteilhaft erwiesen, da er am wenigsten die Begleitstoffe mitlöste. Diese Erfahrung wurde jetzt auf die Milchverarbeitung übertragen. Durch Zusatz des gleichen Volumens Alkohol konnten wieder Begleitstoffe ausgefällt werden. Weitere Ballaststoffe wurden durch eine Fällung mit Bleiacetat entfernt. Die alkoholische Lösung wurde bei möglichst niedriger Temperatur eingeengt und mit Chloroform ausgezogen. Beim Eindampfen des Chloroforms kristallisierte bereits ein Gemisch von rohem Calactin und Calotoxin. Die Trennung der beiden Gifte war leicht möglich wegen der außergewöhnlichen Schwerlöslichkeit des Calotoxins in allen Lösungsmitteln. Die letzte Reinigung von Calactin erfolgte durch Chromatographie an Aluminiumoxyd, wobei Calotoxin quantitativ festgehalten wird.

Analysenreine Präparate von Calactin wurden durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton, Essigester und Alkohol erhalten. Schön ausgebildete reguläre Tetraeder erhält man aus 80-proz. Äthanol, in dem Calactin auch seine größte Löslichkeit besitzt. Der Zesetzungspunkt des aus verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Calactins liegt immer bei 220 °. Die Analysen der Präparate aus verschiedenen Aufarbeitungen

stimmen gut überein auf einen Mittelwert C 64.56 %, H 7.57 %. Calotropin ergibt die Werte C 65.41 %, H 7.58 % für die lösungsmittelfreie Verbindung. Das Calotropin kristallisiert immer mit einem Mol Lösungsmittel, welches durch Kochen mit Benzol entfernt werden kann. Unter den gleichen Bedingungen findet beim Calactin keine Veränderung statt. Auch beim Trocknen im Hochvakuum bis auf 140 ° wurde keine Abspaltung von Lösungsmittel festgestellt. Aber Unstimmigkeiten bei der Formulierung der Derivate ließen uns dennoch vermuten, daß in obigem Präparat noch nicht das freie Calactin vorliegt. Nach vielen ergebnislosen Versuchen ist es uns schließlich gelungen, das vermutete Lösungsmittel abzuspalten und zwar durch Kochen mit Xylol.

Kocht man Calactin längere Zeit mit Xylol, dann steigt der Zersetzungspunkt auf 252 °. Ein geringer Teil des Calactins geht hierbei in Lösung und fällt beim Erkalten in Form von Flocken aus, mit dem Zersetzungspunkt von nur 180 °. Die Analysen der beiden Substanzen stimmen auf die Formel $C_{29}H_{40}O_9$ und wir müssen annehmen, daß der niedere Zersetzungspunkt nur auf die amorphe Beschaffenheit der Substanz zurückzuführen ist. Um das abgespaltene Lösungsmittel zu identifizieren, wurde die Spaltung im Stickstoffstrom ausgeführt und der Stickstoff durch eine Lösung von Dinitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol geleitet. Dabei konnte der Dinitrobenzoesäureester von Äthylalkohol in kleinen Mengen isoliert werden.

Zur quantitativen Bestimmung der Menge des Äthanols wurde Calactin im Hochvakuum über seinen Schmelzpunkt erhitzt. Unter Aufschäumen findet Zersetzung statt und im gekühlten Hals des Kölbchens kondensiert sich kristallisierte *Methylreduktinsäure*. Sie wurde durch Schmelzpunkt, Analyse, Reduktionsvermögen und verschiedene Derivate charakterisiert und damit gleichzeitig die Befunde von Hesse und Reichenedeer[1]) bestätigt. Beim Zurückwägen des austarierten Kölbchens nach der Brenzung fand sich ein Gewichtsverlust, der ziemlich genau auf $^1/_2$ Mol Alkohol stimmt. In einer zweiten Vorlage, die mit flüssiger Luft gekühlt wurde, ließ sich dann auch ein sehr flüchtiges Destillat auffangen, das nach seinen Eigenschaften Alkohol ist — allerdings verunreinigt durch kleine Mengen Methylreduktinsäure und vielleicht noch andere Carbonylkörper. Die Fällung, die man daraus mit Dinitrophe-

nylhydrazin erhält, ist gering und häufig nicht reproduzierbar. Zur Kontrolle wurde lösungsmittelfreies Calactin aus dem Xylolversuch gebrenzt, und in diesem Fall entsprach das Gewicht des Rückstandes + Methylreduktinsäure genau der Ausgangsmenge.

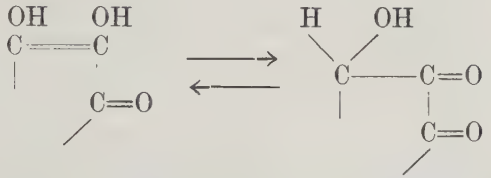
Aus diesen Ergebnissen berechnet sich für das ursprüngliche Calactin die Formel $C_{29}H_{40}O_9 \cdot {}^1/_2\, C_2H_5OH$. Hiermit sind auch die Analysen recht gut vereinbar, und die Äthoxylbestimmung nach Zeisel spricht dafür.

Das alkoholfreie Calactin aus der Xylolspaltung nimmt beim Umkristallisieren wieder Alkohol auf, jedoch nun 2 Mol. Im Schmelzpunkt äußert sich dieser Unterschied nicht; vermutlich werden $1^1/_2$ Mol Alkohol beim Erhitzen langsam wieder abgegeben, und der Zersetzungspunkt, der schließlich beobachtet wird, ist der des Semi-alkoholats. Auch der Mischschmelzpunkt der beiden Alkoholate zeigt aus dem gleichen Grunde keine Depression. Das ursprüngliche Calactin hatte seinen Alkohol jedenfalls bei der Aufarbeitung aufgenommen, und es entspricht dem verdünnten Alkohol, der dabei zur Anwendung kam, daß nur das Semialkoholat erhalten worden ist.

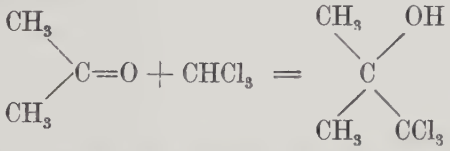
Diese Alkoholverbindungen des Calactins geben ihr Lösungsmittel viel schwerer ab, als es sonst bei Molekülverbindungen beobachtet wird. Beide sind bei 120 ° noch vollkommen beständig, auch im Hochvakuum; das Semi-alkoholat tauscht auch beim Umkristallisieren aus Essigester seinen Alkohol nicht gegen diesen aus oder spaltet ihn ab, sondern kristallisiert als Alkoholverbindung wieder aus. Dagegen kann man aus dem alkoholfreien Xylolprodukt leicht alle möglichen Lösungsmittelverbindungen erhalten, zum Beispiel mit $^1/_2$ Mol Chloroform und mit $^1/_2$ oder 1 Mol Methylalkohol. Aus Isopropylalkohol wurde eine Verbindung vom Schmelzpunkt 209 ° erhalten, die nach der Analyse nur ein Hydrat $C_{29}H_{40}O_9 \cdot H_2O$ sein kann; da das Lösungsmittel nicht besonders getrocknet war, ist die Bildung erklärlich.

Die auffallende Beständigkeit aller dieser Addukte hat uns zu der Annahme geführt, daß es sich um hauptvalenzmäßige Anlagerungsprodukte an die Carbonylgruppe der Methylreduktinsäure handelt, die ja einen Teil des Calactinmoleküls ausmacht. Und diese Auffassung wird fast zur Gewißheit durch die Beobachtung, daß im Oxim des Calactins die Additions-

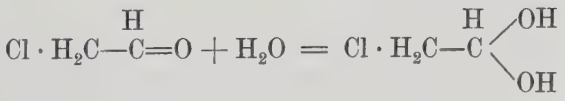
fähigkeit aufgehoben ist. Es ist ja bekannt, daß in $\alpha$-Diketonen eine Ketogruppe zu Anlagerungsreaktionen, zum Beispiel zur Hydratbildung neigt; ferner weiß man, daß gewisse Substituenten in der Nachbarschaft den gleichen Einfluß haben — das bekannteste Beispiel ist die große Additionsfähigkeit der gechlorten Acetaldehyde. Eine derartige Carbonylgruppe hat auch die Methylreduktinsäure:

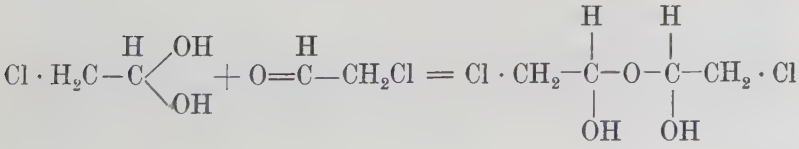


Die von Hesse und Reicheneder[1]) beschriebenen Lösungsmittelverbindungen des Calotropins dürften echte Hydrate, Alkoholate oder Chloroformaddukte an dieser Gruppierung sein; erstere entsprechend dem Chloralhydrat oder Chloralalkoholat, letzteres in Analogie zum Acetonchloroform, das aus Chloroform und Aceton unter dem (enolisierenden?) Einfluß von Alkali steht:

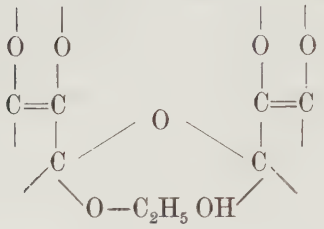


Im Falle des Calactins beobachten wir ein besonderes Bestreben, nur $^1/_2$ Mol Lösungsmittel aufzunehmen, und gerade diese Verbindungen sind besonders fest. Es scheint uns möglich, daß die acetalische Hydroxylgruppe der primären Addukte hier besonders zur Anlagerung an ein zweites Molekül Calactin befähigt ist — ähnlich, wie der Monochloracetaldehyd im Unterschied vom Chloral ein Semihydrat bildet:

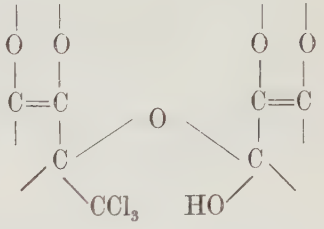




Das aus der Milch isolierte Calactin wäre dann nach (I), die Chloroformverbindung nach (II) zu formulieren:



(I)

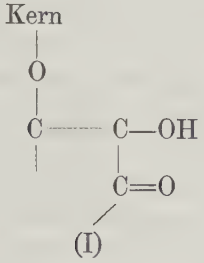


(II)

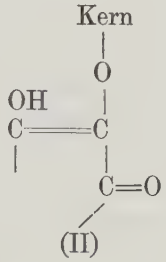
Der Beweis, daß die reaktionsfähige Carbonylgruppe wirklich dem Methylreduktinsäurerest angehört, wurde besonders geführt. Calactinoxim gibt nämlich bei der Brenzung keine Methylreduktinsäure, die sich sonst nie dem Nachweis entzieht. Das ist nur zu verstehen, wenn die Oximbildung an der Gruppierung stattgefunden hat, die zur Methylreduktinsäure wird, und nicht an irgend einer anderen Stelle des Moleküls. Auch andere Derivate des Calactins, die keine freie Ketonfunktion enthalten und die wir später noch besprechen, geben keine Methylreduktinsäure mehr. Schließlich wissen wir, daß das Anhydrocalotropagenin keine Carbonylgruppe enthält, und wir können zeigen, daß sich Calactin von diesem Genin ableitet.

Dies führt uns zu der Frage nach der Bindung der Methylreduktinsäure an das Genin im Calactin. Die Formel muß besonders drei Eigenschaften erklären: die Luftbeständigkeit des Calactins im Gegensatz zur Methylreduktinsäure, die Stabilität der Bindung gegen Säuren und die leichte Aufspaltbarkeit durch Alkalien. Ferner die Abspaltbarkeit durch Erhitzen, wobei wenigstens im Falle des Calotropins eine neue Doppelbindung im Geninkern entsteht. Von den charakteristischen Gruppen der Methylreduktinsäure liegt außer der Ketogruppe noch eine enolische Gruppe frei vor, denn das Calactin titriert sich zweibasisch mit Lauge — ein Äquivalent wird durch das Enollakton der Seitenkette verbraucht — und gibt einen Methylester, wenn es mit Diazomethan behandelt wird. Der Luftbeständigkeit des Calactins wird Genüge getan, wenn man eine ätherartige Verknüpfung des anderen Enolhydroxyls mit einer Hydroxylgruppe des Genins annimmt. Wie Reichenstein[4]) gezeigt

hat, reduzieren die Halbäther der Reduktinsäure nicht mehr, und von der methylierten Reduktinsäure können wir das gleiche Verhalten erwarten. Hiernach sind nun zwei Formulierungen möglich:

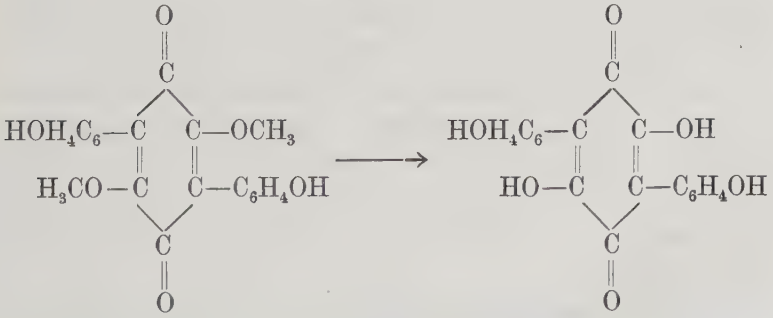



(I)




(II)

Von einem Äther erwartet man eine große Beständigkeit gegen Alkalien. Man darf aber nicht übersehen, daß in Formulierung (I) über die anschließende Doppelbindung eine C = O -Gruppe mit der Ätherbindung kommuniziert und sie gewissermaßen zum Ester macht. Die gleiche Gruppierung findet sich zum Beispiel im Atromentin[5]), dessen Methyläther im Gegensatz zum Anisol schon durch kurzes Erwärmen mit Sodalösung zerlegt wird:




Unter den Estern gibt es wiederum viele Beispiele, daß bei höherer Temperatur der Säurerest zusammen mit einem Wasserstoff vom Nachbaratom herausgespalten wird und eine Doppelbindung hinterbleibt — Verhältnisse, wie sie bei der thermischen Spaltung des Calactins und Calotropins vorliegen. Aus allen diesen Gründen scheint uns (I) eine angemessene Formulierung für die Verknüpfung zu sein.

Über die Natur des *Genins* wird man zunächst Aufklärung suchen in dem Rückstand der thermischen Spaltung; da ja Methylreduktinsäure abgespalten worden war, mußte er das Genin enthalten. Aber die Aussichten für seine Isolierung waren schlecht; man erhält nämlich stets nur 20 bis 25 % der theoretischen Ausbeute an Methylreduktinsäure, und hiernach konnte auch das Genin höchstens ein Viertel des Rückstandes ausmachen. In der Tat ist der Stoff vom Schmelzpunkt 305 °, den man als einziges reines Produkt daraus erhält, nicht das Genin. Titration und Analyse zeigten, daß er immer noch 29 C-Atome enthält; seine Zusammensetzung ist $C_{29}H_{40}O_9$ oder $C_{29}H_{38}O_9$. Die zweite Formel stimmt besser mit den Analysen überein, aber es ist kaum zu verstehen, wie durch Erhitzen im Hochvakuum eine Dehydrierung stattfinden sollte — es sei denn im Rahmen einer Disproportionierung, deren zweiter Partner nicht gefunden worden ist. Jedenfalls ist eine Stabilisierung eingetreten, denn der neue Körper 305 gibt bei der thermischen Zersetzung keine Methylreduktinsäure mehr ab und die Ketogruppe ist nicht mehr nachweisbar; er gibt kein Oxim mehr, und die Osazonprobe ist im Gegensatz zum Calactin negativ [2]).

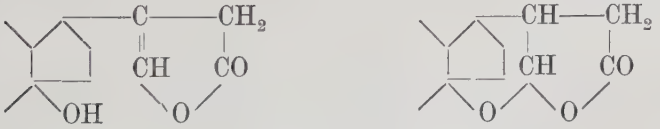
Einen sehr ähnlichen Stoff erhält man durch Erhitzen des Calactins in Tetralin auf 205 °. Er schmilzt nach dem Umkristallisieren bei 306 °, verhält sich in Löslichkeit und Kristallform wie das Derivat aus dem Brenzungsrückstand und stimmt auch in Analyse und Titration damit überein. Er gibt ebenfalls kein Oxim und keine Osazonprobe mehr. Wahrscheinlich wird die weitere Untersuchung die Identität dieser beiden Stoffe nachweisen, aber vorerst wollen wir diese Frage offen lassen, da sich bei der katalytischen Hydrierung gewisse Unterschiede ergeben haben.

Das Tetralinprodukt nimmt mit Platinoxydkatalysator genau zwei Mol Wasserstoff auf und gibt ein schön kristallisiertes Tetrahydroderivat vom Schmelzpunkt 235 °, dessen Analyse für $C_{29}H_{44}O_9 \cdot H_2O$ spricht. Ein Mol Wasserstoff ist von der Enollakton-Gruppe verbraucht worden, denn die Legal-Probe ist negativ; der Verbrauch des zweiten Mol $H_2$ zeigt an, daß die Doppelbindung im Methylreduktinsäurerest bei der Umlagerung erhalten geblieben ist.

Bei dem Brenzungsprodukt 305 ist es uns bisher nicht gelungen, mehr als ein Mol Wasserstoff zur Reaktion zu bringen, und dementsprechend wurde eine Substanz vom Zersetzungspunkt 203 ° erhalten, deren Analyse vor allem im Wasserstoffwert besser auf $C_{29}H_{42}O_9 \cdot H_2O$ stimmt. Auch in diesem Fall ist die Formulierung nur möglich unter der Annahme, daß ein Molekül Wasser angelagert worden ist. Die verschiedene Wasserstoffaufnahme der beiden Stoffe kann nicht als Beweis für ihre Verschiedenheit gelten — es wäre zum Beispiel sehr gut denkbar, daß auf dem einen Weg der Darstellung ein Katalysatorgift beigemischt bleibt, das später die durchgreifende Hydrierung verhindert.

Das Tetralinprodukt 306 enthält also jedenfalls noch zwei Doppelbindungen wie das Calactin selbst (siehe später). Die „Stabilisierung" kann darin bestehen, daß die Ketogruppe im Methylreduktinsäurerest ein Kernhydroxyl des Genins acetalartig anlagert wie sonst einem anderen Alkohol. Mit dem Verschwinden der freien Ketogruppe hört dann auch die Abspaltbarkeit des glukosidischen Restes in der Hitze auf.

Da es uns immer noch nicht geglückt war, ein wirkliches Genin zu fassen, mußten wir jetzt zum alkalischen Medium übergehen. Wir wußten, daß die Abspaltung der Methylreduktinsäure auf diesem Wege leicht gelingt, aber nach Arbeiten von Jacobs an Strophanthidin waren Umlagerungen zum Mindesten in der Laktongruppe zu erwarten. Die Isomerisierung der Laktongruppe wird folgendermaßen formuliert:




Ob eine solche Isomerisierung stattgefunden hat, kann man mittels der Legal-Probe feststellen. Alle Herzgifte der zweiten Gruppe, die noch die ungesättigte Laktongruppe enthalten, zeigen eine tiefrote Färbung mit Nitroprussidnatrium in Pyridin nach Zugabe von etwas Natronlauge.

Beim Erhitzen des Calactins mit verdünnter Natronlauge und nachfolgendem Ansäuern der entstandenen Lösung erhält man ein Isogenin, welches die Legal-Probe nicht mehr gibt. Es

ist ein Lakton mit dem Zersetzungspunkt 232 ° und der wahrscheinlichen Formel $C_{23}H_{32}O_6$. Es hat große Ähnlichkeit mit dem Pseudoanhydro-calotropagenin, das bei derselben Behandlung aus Calotropin entsteht[1]), (dort Pseudocalotropagenin genannt) und den Zersetzungspunkt 241 ° hat, der aber stark von der Art des Erhitzens abhängt. Dies war der erste Hinweis für die Gleichheit der Genine von Calotropin und Calactin, jedoch konnte Sicherheit auf diesem verlustreichen Weg nicht erhalten werden.

Um die Umlagerungen, die durch Alkalien hervorgerufen werden, möglichst zu vermeiden, wurde wieder in Analogie zur Zerlegung des Calotropins[1]) versucht, die Spaltung mittels einer wässerigen Boraxlösung zu erreichen, da eine solche Lösung geringere Basizität zeigt. Beim Kochen mit einer 20-proz. Lösung geht das Calactin sehr langsam unter Braunfärbung in Lösung. Nach dem Ansäuern entsteht eine Fällung, die aber nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Die Legalprobe war negativ. Im Filtrat wurden geringe Mengen Methylreduktinsäure und auch Acetaldehyd nachgewiesen.

Erfolgreicher war eine Spaltung mit methylalkoholischer Barytlauge. Schon in der Kälte wurde ein rasch ausfallendes Bariumsalz erhalten. Die freie Säure erhielt man durch Auflösen des Salzes in heißem Wasser und Zerlegen mit verdünnter Salzsäure. Sie fiel in Form weißer Flocken aus, die nach sorgfältiger Reinigung aus Alkohol kristallisierten. Der Zersetzungspunkt betrug 252 ° und die Analyse stimmte auf die Formel $C_{23}H_{32}O_7$. Das Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen beim Calotropin nicht überein, denn dort führte die Barytspaltung nicht zu $C_{23}$-Körpern, sondern zu größeren Spaltstücken, die noch einen Teil der aufgespaltenen Methylreduktinsäure enthielten. Dieser Rest ist hier offenbar noch abgespalten worden, denn das methylalkoholische Filtrat vom Bariumsalz lieferte nach einiger Zeit einen verhältnismäßig großen Niederschlag von $BaCO_3$. Daneben wurde eine beträchtliche Menge Acetaldehyd nachgewiesen. Weitere Spaltprodukte wurden nicht gefunden und deshalb vermuten wir, daß primär der Halbaldehyd der Malonsäure entstanden war und daß dieser unter $CO_2$-Abspaltung in Acetaldehyd überging. Eine plausible Deutung für die Bildung von Malonhalbaldehyd aus Methylreduktinsäure können wir bisher nicht geben.

Da keines von den von uns isolierten alkalischen Spaltprodukten sich mit den schon bekannten Spaltprodukten des Calotropins sicher identisch erwies, wie es beim Uscharidin und Calotoxin der Fall war, haben wir jetzt unsere Versuche in eine andere Richtung geleitet. Ein großer Erfolg wurde durch die katalytische Hydrierung erzielt.

Hydriert man das lösungsmittelhaltige Calactin (220 °), dann bemerkt man eine sehr langsame Wasserstoff-Aufnahme, die bei $^2/_3$ Mol aufhört. Bei der Aufarbeitung wurden zwei Produkte isoliert. Das eine zeigte nach Umkristallisieren aus Alkohol den Zersetzungspunkt von 286 °, Legal positiv. Die Analysenwerte sind schwer zu deuten. Der H-Wert ist nicht gestiegen und der C-Wert ist um fast ein Prozent gefallen. Eine Aufnahme von Alkohol würde dieses erklären, doch spricht der hohe Zersetzungspunkt dagegen. Das gelöste Produkt konnte wegen seiner sehr großen Löslichkeit nicht ganz rein dargestellt werden. Der Zersetzungspunkt betrug ca. 190 °, aber diese Substanz ist sicher identisch mit dem Hydrierungsprodukt vom lösungsmittelfreien Calactin. Hydriert man nämlich Calactin, das vorher mit Xylol gekocht war, dann wird unter den gleichen Bedingungen über 1 Mol $H_2$ aufgenommen und man erhält ein Produkt, welches ebenfalls sehr löslich ist, aber in diesem Fall leichter rein darzustellen war, da kein zweites Produkt entstand. Die Legal-Probe ist negativ. Nach der Analyse wurden zwei Mol $H_2$ aufgenommen: ein Mol für die Doppelbindung der Methylreduktinsäure und ein Mol für die ungesättigte Laktongruppe. Die etwas zu kleine Wasserstoffaufnahme bei der Hydrierung beruht wahrscheinlich nur auf unvollständigem Umsatz.

Dieses Tetrahydro-calactin erwies sich jetzt als identisch mit dem Hexahydro-uscharidin, das F. Reichenеder durch Hydrierung von Uscharidin mit $PtO_2$ erhalten hat. Da beim Uscharidin 3 Mol $H_2$ aufgenommen wurden, beim Calactin aber nur 2 Mol, ist Calactin ein Dihydro-Uscharidin. Später ist es Reichenеder gelungen, Uscharidin mit einem Platinträger-Katalysator so zu hydrieren, daß nur ein Mol $H_2$ aufgenommen wird. Dieses Dihydro-Produkt zeigt den gleichen Zersetzungspunkt wie Calactin und durch die Herstellung ihrer Oxime haben wir die Identität bewiesen. Da aber Uscharidin und Calotropin das gleiche Isogenin geben, ist hierdurch auch das Ca-

lactin in Zusammenhang mit dem erstbekannten Herzgift der Calotropis-Pflanze gebracht worden.

Die Isomerie von Calotropin und Calactin läßt sich am besten so deuten, daß der Methylreduktinsäurerest an verschiedenen Hydroxylen des Genins sitzt. Das erklärt die verschiedene Leichtigkeit und Ausbeute bei der thermischen Spaltung ebenso wie die Unterschiede in der Spaltung mit Baryt. Läge es an der Isomerie, daß verschiedene Hydroxyle des Reduktionssäurerestes die Bindung bewirken, dann müßte man starke Unterschiede in der Alkaliempfindlichkeit erwarten, die aber sicher nicht bestehen.

# Versuchsteil

*Isolierung des Calactins.*

25 kg der Calotropismilch wurden mit der gleichen Menge 96-proz. Alkohol versetzt. Die entstandene Fällung wurde durch ein Koliertuch abgetrennt und viermal mit 50-proz. Alkohol durchgeknetet und ausgepreßt. Es blieben 3050 g Harz zurück, das die Legal-Probe nicht mehr gab.

Die vereinigten alkoholischen Lösungen wurden jetzt mit einer gesättigten Lösung von 2 kg Bleiacetat in Alkohol gefällt und der Niederschlag abzentrifugiert. Das Gewicht der ausgewaschenen und getrockneten Bleifällung betrug 1650 g. Die 50—60 Liter Alkohollösung wurden bei einer Badtemperatur von 40 ° im Vakuum auf etwa 15 Liter eingeengt und dieses Konzentrat mit insgesamt 10 Liter Chloroform in mehreren Portionen ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es kristallisierten 90 g eines braun gefärbten Gemisches von Calactin und Calotoxin (Zers.-P. 175 °). Aus der Mutterlauge wurden nach Zusatz von Alkohol und weiterem Einengen ca. 28 g Uscharin mit dem Zersetzungspunkt 265 ° isoliert.

Das rohe Gemisch von Calactin und Calotoxin wurde mit 500 ccm Benzol eine Stunde unter Rückfluß gekocht und fil-

triert. Dann wurde sechsmal mit je 200 ccm Alkohol aufgekocht und abgegossen, bis die Lösung nur noch sehr hell gefärbt war. Ungelöst blieben 17.4 g Calotoxin vom Zersetzungspunkt ca. 230 °. Die Lösung wurde durch eine kurze Säule Aluminiumoxyd (100 g) filtriert und stark eingeengt. Es kristallisierten insgesamt 38.5 g Calactin vom Zersetzungspunkt 205 °.

Bei einer anderen Aufarbeitung, die von 40 kg Milch ausging, wurde die Isolierung etwas anders vorgenommen. Der 10 Liter Chloroform-Auszug — erhalten nach dem eben besprochenen Verfahren — wurde in 10 Liter Petroläther eingegossen. Es entstand eine flockige Fällung, die alsbald verschmierte. Davon wurde abgegossen und stark eingeengt. Es kristallisierten 65 g Calactin vom Zersetzungspunkt 190 °—200 °. Die Mutterlauge hiervon wurde zusammen mit den Schmieren in 2 Liter Chloroform aufgenommen. Der in Chloroform unlösliche Anteil ergab nach Behandeln mit Alkohol 30 g rohes Calotoxin. Die Chloroformlösung wurde jetzt wieder in Petroläther (4 Liter) eingegossen und wie oben behandelt. Dabei wurden weitere 17 g Calactin erhalten. Trotz vieler Versuche war es überhaupt nicht möglich, Uscharin aus den dicken Mutterlaugen zu isolieren. Schließlich wurde mit Petroläther gefällt, die Fällung getrocknet (ca. 200 g) und in $2^1/_4$ Liter Methanol heiß gelöst. Die Lösung wurde mit derselben Menge 2 n-$H_2SO_4$ versetzt und eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde sechsmal mit je 300 ccm $CHCl_3$ ausgezogen. Beim Einengen der vereinigten und mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge kristallisierten 100 g Uscharidin. Wahrscheinlich war das Uscharin in dieser lang abgelagerten Milch schon teilweise durch irgendeine Fermentwirkung gespalten und deshalb nicht zum Kristallisieren zu bringen.

Die Reinigung des Roh-Calactins erfolgte wie vorher. Analysenreine Präparate wurden durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton, Essigester und Alkohol erhalten. Sehr dünne rechteckige Tafeln erhält man aus absolutem Alkohol. Die Substanz wurde im Hochvakuum bei 100 ° getrocknet; sie ist nicht hygroskopisch und der Zersetzungspunkt liegt bei 220 ° (bei sehr langsamem Erhitzen wird 218 ° gemessen).

4.273, 4.238, 4.141 mg Subst.: 10.155, 10.030, 9.805 mg $CO_2$; 2.96, 2.88, 2.81 mg $H_2O$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{40}O_9 \cdot {}^1/_2\ C_2H_5OH$ (555) | Ber.: | C 64.86 | H 7.75 |
| | Gef.: | 64.58 | 7.56 |
| | | 64.54 | 7.55 |
| | | 64.57 | 7.59 |

Eine Probe Calactin wurde im Hochvakuum (0.01 mm) bei 170° längere Zeit erhitzt. Die Gewichtsabnahme betrug 20 % und es entstand ein wenig Sublimat. Der Rückstand war leicht braun gefärbt.

3.303 mg Subst.: 8.227 mg $CO_2$, 2.279 mg $H_2O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{38}O_8$ (514) | Ber.: | C 67.70 | H 7.40 |
| | Gef.: | 67.69 | 7.75 |

*Die Xylol-Spaltung.*

1.5 g reines Calactin wurden mit 20 ccm Xylol 3 Stunden im Stickstoffstrom unter Rückfluß gekocht.

Der Stickstoff wurde durch eine Lösung von Dinitrobenzoylchlorid und etwas wasserfreiem Pyridin in absolutes Benzol geleitet. Zum Schluß wurde noch etwas Xylol hinüberdestilliert. Diese Lösung wurde dann mit Äther verdünnt, zweimal mit 2 n-$H_2SO_4$ und dann zweimal mit 2 n-NaOH durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und auf dem Dampfbad zur Trockene gedampft. Es hinterblieben 30 mg kristalliner Rückstand vom Schmelzpunkt 93—94°, der keine Depression mit dem Ester von Äthylalkohol zeigte. Die erhaltene Menge entspricht aber nur 6 mg Alkohol.

Der unlösliche Rückstand wurde heiß abfiltriert und mit heißem Xylol gewaschen. Die weißen körnigen Kristalle wurden bei 120° im Vakuum neben Paraffin getrocknet und direkt analysiert. Der Zersetzungspunkt beträgt 252°; die Substanz ist nicht hygroskopisch.

4.168, 4.295 (180° i. V.), 4.301, 4.123, 3.763 mg Subst.: 9.985, 10.410, 10.500, 9.851, 9.012 mg $CO_2$, 2.49, 2.74, 2.80, 2.60, 2.517 mg $H_2O$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{40}O_9$ (532) | Ber.: | C 65.41 | H 7.85 |
| | Gef.: | C 65.33 | H 6.64 |
| | | 66.10 | 7.08 |
| | | 66.40 | 7.25 |
| | | 65.14 | 7.01 |
| | | 65.31 | 7.43 |

Das Xylol-Filtrat lieferte beim Erkalten weiße Flocken, die nach Umfällen mit reinem Xylol den Schmelzpunkt 180 ° zeigten. Diese amorphe Substanz wurde im Vakuumexsikkator neben Paraffin getrocknet.

3.440 mg Subst.: 8.260 mg $CO_2$; 2.345 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{40}O_9$ (532) | Ber.: | C 65.41 | H 7.58 |
| | Gef.: | 65.48 | 7.57 |

*Spezifische Drehung.*

141 mg lösungsmittelfreies Calactin in 3 ccm Methanol gelöst; 20 cm-Rohr.

$$\alpha = 4.65 \qquad [\alpha]_D = 48^0$$

130.4 mg in 10 ccm reinem Aceton gelöst; 20 cm-Rohr.

$$\alpha = 1.25 \qquad [\alpha]_D = 48^0$$

*Titration.*

62 mg Calactin 252 ° wurden mit 5 ccm Methanol und 10 ccm 0.1 n-NaOH eine Stunde auf dem Dampfbad unter $N_2$ erhitzt. Zurücktitriert wurde mit 6.8 ccm 0.1053 n-HCl. 121 mg wurden 2 Stunden erhitzt und mit 4.66 ccm zurücktitriert. 28.3 mg wurden mit 9 ccm NaOH 20 Stunden erhitzt und mit 7.58 ccm zurücktitriert.

Äquivalentgewicht von $C_{29}H_{40}O_9$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber.: 266 | Gef.: | 218 | 238 | 272 |

*Lösungsmittel-Verbindungen.*

*Aus Äthanol.*

Das Calactin löst sich sehr leicht in absolutem Alkohol und kristallisiert nach einiger Zeit wieder in rechteckigen Täfelchen aus. Der Zersetzungspunkt beträgt 219 °.

3.392 mg Subst. (bei 120 ° i. V., Abnahme 0.022 mg),
4.125 mg Subst. (bei 140 ° i. V., Abnahme 0.057 mg):
7.940, 9.563 mg $CO_2$; 2.234, 2.710 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{40}O_9 \cdot 2\ C_2H_5OH$ (624) | Ber.: | C 63.46 | H 8.39 |
| | Gef.: | 63.84 | 7.32 |
| | | 63.24 | 8.26 |

*Aus Isopropyl-Alkohol.*

Einheitliche Platten, die sich bei 209 ° zersetzten.

3.822 mg Subst. (bei 100 ° i. V., Abnahme 0.01 mg):
8.955 mg $CO_2$; 2.640 mg $H_2O$

$C_{29}H_{40}O_9 . H_2O$ (550) Ber.: C 63.27 H 7.64
Gef.: 63.90 7.67

*Aus Methanol.*

Wegen außerordentlich großer Löslichkeit wurde die Substanz im Vakuumexsikkator eingedunstet. Der Zersetzungspunkt ist ungefähr 175 °.

4.286 mg Subst.: 0.86 ccm $Na_2S_2O_3$ (0.03340 n)
Ber.: $—OCH_3$ 5.83 % für $C_{29}H_{40}O_9 . CH_3OH$
Gef.: 3.46 %

*Aus Chloroform.*

Die Chloroformverbindung wird schon aus sehr verdünnten Lösungen erhalten. Der Zersetzungspunkt ist 190 °.

4.210 mg Subst.: 8.343 mg $CO_2$; 2.340 mg $H_2O$

$C_{29}H_{40}O_9 . {}^1/_2\ CHCl_3$ (592) Ber.: C 59.80 H 6.84
Gef.: 59.82 6.21

*Katalytische Hydrierung des Calactins.*

307 mg mit Xylol gekochtem Calactin wurden in absolutem Alkohol mit 80 mg $PtO_2$ und $H_2$ geschüttelt. Nach 4 Stunden waren 12 ccm aufgenommen, über Nacht weitere 4 ccm. Da die Aufnahme jetzt nur noch sehr langsam vor sich ging, wurde aufgearbeitet.

$C_{29}H_{40}O_9$ (532) für eine Doppelbindung
Ber.: 13.0 ccm (0 °, 760 mm)
Gef.: 15 ccm (0 °, 760 mm)

Durch Einengen der Hydrierungslösung wurde ein farbloses Öl erhalten, das unter Zusatz von wenig Wasser in kleinen Prismen kristallisierte. Die Substanz ist äußerst leicht löslich in Alkohol. Nach Umkristallisieren beträgt der Zersetzungspunkt 198 °. Die Legal-Probe ist negativ.

3.898 mg Subst. (bei 120 ° i. V., Abnahme 0.09 mg):
9.299 mg $CO_2$; 2.850 mg $H_2O$

$C_{29}H_{44}O_9$ (536) Ber.: C 65.11 H 8.21
Gef.: 65.06 8.12

*Hydrierung von Calactin 220 °.*

542 mg Calactin wurden in absolutem Alkohol suspendiert und mit 85 mg $PtO_2$-Katalysator unter $H_2$ geschüttelt. Die Aufnahme erfolgte sehr langsam und blieb nach 5 Tagen bei $^2/_3$ Mol stehen. Mit dem Platin wurden 200 mg Substanz abgesaugt und diese separat mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Es wurden rechteckige Platten erhalten, die sich ab 260 ° dunkel färbten und bei ca. 286 ° zersetzten.

3.721 mg Subst. (bei 120 ° i. V., Abnahme 0.061 mg):
8.693 mg $CO_2$, 2.462 mg $H_2O$

Gef.: C 63.71 H 7.30

Der bei der Hydrierung gelöste Anteil kristallisierte erst nach Zugabe von Wasser. Er war äußerst löslich in Alkohol und konnte nicht rein erhalten werden. Der Zersetzungspunkt betrug ungefähr 189 °. Wir glauben, daß er mit dem Hydrierungsprodukt vom lösungsmittelfreien Calactin identisch ist.

*Oxim.*

160 mg Calactin wurden mit einer Lösung von 40 mg $NH_2OH$ . HCl und 80 mg Natriumacetat in Methylalkohol versetzt und drei Stunden unter $N_2$ gekocht. Die Lösung wurde dann mit Wasser versetzt und eingeengt. Man erhielt 120 mg Oxim, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol den Zersetzungspunkt 274 ° zeigten. Das Oxim ist schwer löslich in fast allen Lösungsmitteln und kristallisiert aus Alkohol in schön ausgebildeten, fast viereckigen Blättchen.

4.565 (160 ° i. V.), 3.408 (140 ° i. V.), 3.748 (60 ° i. H. V.), 3.068 (20 ° i. H. V.) mg Subst.: 10.765, 7.908, 8.615, 7.050 mg $CO_2$; 3.11, 2.343, 2.48, 1.95 mg $H_2O$. — 3.917 mg Subst.: 0.093 ccm $N_2$ (22 °, 178 mm).

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{41}O_9N$ | (545) | Ber.: | C 63.62 | H 7.49 | N 2.56 |
| | | Gef.: | C 64.32 | H 7.57 | N 2.59 |
| | | | 63.26 | 7.64 | |
| | | | 63.19 | 7.41 | |
| | | | 62.67 | 7.11 | |

Die erste Analyse stammt von einem Ansatz Calactin 220 °, die anderen vom mit Xylol gekochten Calactin. Der niedere Wert der letzten Analyse dürfte durch noch enthaltenes Methanol bedingt sein.

*Methylierung.*

1 g Calactin wurde in 20 ccm Methanol gelöst und unter Kühlung mit einer ätherischen Diazomethanlösung aus 1 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Nach 24 Stunden wurde mit Wasser versetzt und stark eingeengt. Es wurden mikroskopische Kristalle erhalten, die aus Alkohol umkristallisiert, sich bei 232 ° zersetzten. Aus deren Mutterlauge kristallisierte eine zweite Fraktion mit dem Zersetzungspunkt 272 °. Diese wurde nochmals umkristallisiert, bei 120 ° i. V. getrocknet und analysiert.

4.287 mg Subst.: 10.325 mg $CO_2$, 2.84 mg $H_2O$

$C_{30}H_{42}O_9$ (546) Ber.: C 65.93 H 7.87
Gef.: 65.68 7.36

Ein zweiter Ansatz wurde zweimal mit Diazomethan versetzt und 7-mal aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden dünne Blättchen mit dem Zersetzungspunkt 276 ° erhalten.

4.440 mg Subst. (bei 140 ° i. V. getr.): 10.675 mg $CO_2$, 2.99 mg $H_2O$

Gef.: C 66.50 H 7.48

*Die thermische Spaltung von Calactin.*

690 mg Calactin wurden in einem kleinen Kölbchen mit langem Hals im Hochvakuum (0.05 mm) rasch auf 240 ° erhitzt. Als Vorlage dienten zwei U-Rohre, das erste mit einer Eis-Kochsalz-Mischung und das zweite mit flüssiger Luft gekühlt. Die Temperatur wurde 10 bis 15 Minuten eingehalten bis die Zersetzung zu Ende war. Im ersten U-Rohr wurden 36 mg schön in Würfeln kristallisierte Methylreduktinsäure erhalten; das sind 23 % der theoretischen Ausbeute. Im zweiten U-Rohr kondensierten weitere 30 mg feste Substanz, die aber schon unter 0 ° zerfloß. Damit übereinstimmend betrug der Gewichtsverlust vom Rückstand 67 mg.

*Die Methylreduktinsäure.*

Das erste Destillat wurde sofort analysiert. Da es schon beim Einwiegen Sauerstoff aufnahm, sind die C- und H-Werte etwas tief ausgefallen.

3.888 mg Subst.: 7.934 mg $CO_2$; 2.192 mg $H_2O$

$C_6H_8O_3$ (128) Ber.: C 56.25 H 6.25
Gef.: 55.63 6.04

Ein wenig Calactin wurde im Hochvakuum bei 230 ° kurz gebrenzt und die entstandene Methylreduktinsäure in einer Kapillare aufgefangen, die dann unter Vatuum abgeschmolzen wurde. Der Schmelzpunkt betrug 84 °. Da die Methylreduktinsäure in reinem Zustand sich nur langsam zersetzt, ist es auch möglich, den Schmelzpunkt ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen festzustellen.

*Das Dinitrophenylosazon der Methylduktinsäure.*

Die Methylreduktinsäure einer Brenzung wurde in Wasser gelöst und mit einer heiß gesättigten Lösung von Dinitrophenylhydrazin in 1 n-HCl gefällt. Die Fällung wurde mit Alkohol ausgekocht und aus Eisessig umkristallisiert. Es wurden rote Nadeln erhalten mit dem Zersetzungspunkt 230 °.

4.051 mg Subst.: 0.861 ccm $N_2$ (21 °, 709 mm)

$C_{18}H_{14}O_9N_8$ (486) Ber.: N 23.04

Gef.: N 23.02

*Phenylhydrazon der Methylreduktinsäure.*

Eine Probe Methylreduktinsäure wurde in einer essigsauren Phenylhydrazinlösung gelöst. Die Lösung färbte sich sofort rot und nach längerem Stehen kristallisierten gelbe Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol betrug der Zersetzungspunkt 149 °.

3.303 mg Subst. (bei 100 ° i. V. getr.): 0.610 ccm $N_2$ (21 °, 709 mm)

$C_{24}H_{26}ON_6$ (414) Ber.: N 20.29 Gef.: N 20.00

*Einwirkung von Phloroglucin auf Methylreduktinsäure.*

Methylreduktinsäure aus 0.5 g Calactin wurde mit einem Überschuß einer Lösung von Phloroglucin in 50-proz. Schwefelsäure versetzt. Nach längerer Zeit schieden sich orange gefärbte Kristalle aus, die nach Waschen mit Chloroform und zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol den Zersetzungspunkt 278 ° zeigten.

4.005 mg Subst. (bei 150 ° i. V. über $P_2O_5$ getr.):
9.000 mg $CO_2$; 1.74 mg $H_2O$

$C_{12}H_{12}O_5$ (236) Ber.: C 61.02 H 5.08

Gef.: 61.28 4.83

*Das flüssige Destillat der Hochvakuum-Spaltung.*

Die farblose Flüssigkeit, die in dem mit flüssiger Luft gekühlten U-Rohr kondensierte, wurde sofort unter Stickstoff in das Wägegefäß gefüllt und analysiert.

4.651 mg Subst.: 7.790 mg $CO_2$; 1.735 mg $H_2O$
Gef.: C 45.68 H 4.14

*Das Hydrazon des flüssigen Destillats.*

Das flüssige Destillat aus 0.6 g Calactin wurde mit einer heißen salzsauren Lösung von 0.2 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Es entstand sofort eine rote Fällung, die mit 2 n-Sodalösung digeriert und mit Wasser gewaschen wurde. Sie wurde umgefällt durch Lösen in Eisessig und Verdünnen mit Wasser, dann in absolutem Alkohol wieder gelöst, durch eine Säule Aluminiumoxyd filtriert und eingeengt. Nach weiterem Umkristallisieren aus Alkohol wurden rote Prismen vom Schmelzpunkt 122 ° erhalten.

4.340 mg Subst. (bei 80 ° i. B. über $P_2O_5$ getr.):
7.335 mg $CO_2$; 1.63 mg $H_2O$. — 3.548 mg Subst.:
0.730 ccm $N_2$ (23 °, 721 mm).
Gef.: C 46.09 H 4.17 N 22.5

*Rückstand der thermischen Spaltung.*

Der Rückstand wurde mit Chloroform aus dem Kölbchen herausgespült. Ungelöst blieb eine weiße Substanz mit dem Zersetzungspunkt ca. 300 °. Die Substanz war schon sehr rein. Beim Umkristallisieren aus Alkohol wurden sehr feine lange Nadeln erhalten, die je nach dem Erhitzen sich zwischen 305 ° und 310 ° zersetzten. Aus dem Chloroform wurde noch ein wenig mehr von dieser Substanz erhalten, doch war die gesamte Ausbeute sehr gering. Die Legal-Probe ist positiv.

4.201 mg Subst.: 10.140 mg $CO_2$; 2.72 mg $H_2O$
4.797 mg Subst.: 11.555 mg $CO_2$; 3.14 mg $H_2O$
4.230 mg Subst.: 10.145 mg $CO_2$; 2.71 mg $H_2O$
5.772 mg Subst.: 14.000 mg $CO_2$; 3.71 mg $H_2O$
4.413 mg Subst.: 10.675 mg $CO_2$; 2.80 mg $H_2O$
3.395 mg Subst.: 8.140 mg $CO_2$; 2.156 mg $H_2O$
3.295 mg Subst.: 7.950 mg $CO_2$; 2.035 mg $H_2O$

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{38}O_9$ | Ber.: | 65.66 C | H 7.12 |
| $C_{29}H_{40}O_9$ | Ber.: | C 65.11 | H 7.58 |
| | Gef.: | C 65.83 | H 7.19 |
| | | 65.68 | 7.45 |
| | | 65.44 | 7.12 |
| | | 66.15 | 7.14 |

65.88 7.04
65.10 7.06
65.80 6.90

*Titration.*

35.3 mg Substanz in 10 ccm Methanol gelöst wurden mit 3 ccm 0.1 n-NaOH 4 Stunden und $N_2$ gekocht. Zurücktitriert wurde mit 1.18 ccm 0.1064 n-HCl.

50.8 mg Substanz mit 5 ccm 0.1 n-NaOH 30 Minuten gekocht; zurücktitriert mit 2.77 ccm 0.1064 n-HCl.

Äquivalentgewicht. Ber.: 265 Gef.: 259 247

*Hydrierung vom Hochvakuum-Rückstand.*

169 mg Substanz wurden in Methanol mit 50 mg $PtO_2$ 24 Stunden unter $H_2$ geschüttelt. Wegen des hohen Partialdruckes von $CH_3OH$ ist die Messung der $H_2$-Aufnahme nicht genau.

$C_{29}H_{40}O_9$ (532) Für 1 Doppelbindung
Ber.: 7.2 ccm (0 °, 760 mm)
Gef.: 10.0 ccm (0 °, 760 mm)

Beim Einengen der methanolischen Hydrierungslösung fielen einheitliche rechteckige Blättchen aus mit dem Zersetzungspunkt ca. 196 °. Nach mehrmaligem Umkristallisieren stieg dieser auf 203 °. Die Legal-Probe ist negativ.

4.078 mg Subst. (bei 60 ° i. H. V. getr.): 9.402 mg $CO_2$; 2.925 mg $H_2O$

$C_{29}H_{42}O_9 . H_2O$ (552) Ber.: C 63.04 H 8.00
Gef.: 62.88 7.94

*Die Tetralin-Spaltung.*

1 g Calactin wurde mit 30 ccm reinem Tetralin eine Stunde im Stickstoffstrom gekocht. Das Calactin wurde zu mehr als zur Hälfte gelöst. Der noch unlösliche Rückstand wurde heiß abfiltriert und mit heißem Tetralin nachgewaschen. Die Substanz wurde dann im Vakuum getrocknet, Zersetzungspunkt 308 °, und direkt analysiert.

4.255 mg Subst.: 10.240 mg $CO_2$; 2.713 mg $H_2O$

$C_{29}H_{38}O_9$ (530) Ber.: C 65.66 H 7.12
Gef.: 65.62 7.08

Beim Erkalten des Tetralin-Filtrates kristallisierte der lösliche Anteil wieder aus. Der Fp. betrug nur ca. 100 °, stieg aber beim Trocknen. Aus Alkohol kristallisierte diese Substanz, sowie

auch der unlösliche Rückstand, in dünnen langen Nadeln mit dem Zersetzungspunkt 306 °. Im Vakuumexsikkator getrocknet.

3.939 mg Subst.: 9.340 mg $CO_2$, 2.628 mg $H_2O$

Gef.: C 65.29 H 7.41

*Spezifische Drehung.* 143 mg Calactin-Tetralin 308 ° in 25 ccm Methanol gelöst. 20 cm-Rohr. a = 0.80

$$[\alpha]_D = +70°.$$

*Titration.* 149.6 mg Calactin-Tetralin 308 ° wurden mit 5 ccm Methanol und 10 ccm 0.1 n-NaOH 1 Stunde unter $N_2$ auf dem Dampfbad erhitzt. Zurücktitriert wurde mit 4.62 ccm 0.1060 n-HCl.

Äquivalentgewicht: Ber.: 266 Gef.: 261

Die Titrationslösung wurde mit der berechneten Menge 0.1 n-HCl versetzt und stehen gelassen. Nach einiger Zeit bildeten sich kugelige Aggregate vom Fp. 168 °. Aus Alkohol einheitliche Nadeln (dreieckige Primen) mit dem Zersetzungspunkt 207 °.

3.590 mg Subst. (bei 100 ° i. V. getr.): 8.430 mg $CO_2$; 2.482 mg $H_2O$

Gef.: C 64.32 H 7.59

*Hydrierung vom Tetralin-Produkt.*

135 mg Calactin-Tetralin 308 ° wurden in Methanol mit 60 mg $PtO_2$ zwei Tage unter Wasserstoff geschüttelt.

$C_{29}H_{40}O_9$ (532) Für 2 Doppelbindungen

Ber.: 11.36 ccm (0 °, 760 mm)

Gef.: 11.10 ccm (0 °, 760 mm)

*Das Tetrahydro-Tetralin-Produkt.*

Beim Einengen der methanolischen Hydrierungslösung wurden längliche rechteckige Platten erhalten, die bei ca. 220 ° zersetzten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol betrug der Zersetzungspunkt 235 °. Die Substanz wurde bei 60 ° im Hochvakuum getrocknet; die Legalprobe ist negativ.

3.825 mg Subst.: 8.773 mg $CO_2$, 2.847 mg $H_2O$

$C_{29}H_{44}O_9 \cdot H_2O$ (554) Ber.: C 62.82 H 8.30

Gef.: 62.55 8.27

Nach zweistündigem Kochen mit Hydroxylaminlösung wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten.

*Alkalispaltung.*

500 mg Calactin wurden mit 5 ccm 1 n-NaOH zwei Stunden unter $N_2$ auf dem Dampfbad erhitzt. Der Stickstoff wurde durch eine heiße Lösung von Dinitrophenylhydrazin geleitet, aber es entstand keine Fällung. Die klare gelbe Lösung wurde nach dem Erkalten mit einem kleinen Überschuß von 2 n-Schwefelsäure angesäuert. Es entstand eine Fällung, die nach Waschen mit Wasser in wenig absolutem Alkohol gelöst wurde und durch eine kurze Säule Aluminiumoxyd filtriert. Nach starkem Einengen und Zugabe von Wasser erhielt man eine Fällung, die schon aus reinem Alkohol kristallisierte. Die reine Substanz kristallisierte in schönen Nadeln mit dem Zersetzungspunkt 232°. Sie adsorbierte viel Alkohol und war im trockenen Zustand hygroskopisch. Wahrscheinlich ist der niedere Analysenwert durch Aufnahme von Wasser beim Wägen zustande gekommen.

4.069 mg Subst. (bei 140 ° i. V. getr.): 10.065 mg $CO_2$, 3.00 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{23}H_{32}O_6$ | (404) | Ber.: | C 68.31 | H 7.98 |
| | | Gef.: | 67.46 | 8.19 |

*Barytspaltung.*

100 mg Calactin wurden in wenig Methanol gelöst und mit einer heiß gesättigten Lösung von 350 mg Bariumhydroxyd in Methylalkohol versetzt. Es fand sofort eine gelbliche Ausfällung statt, die nach etwa 10 Minuten abfiltriert wurde. Die Fällung wurde mit Wasser aufgekocht, worin sie sich bis auf etwas Bariumcarbonat löste. Die gelbliche Lösung wurde jetzt mit einem kleinen Überschuß von HCl versetzt und 6 Stunden stehen gelassen. Es wurden 60 mg weiße Flocken erhalten, die — da sie beim Verbrennen einen großen Rückstand hinterließen — nochmals mit sehr verdünnter HCl aufgekocht wurden. Sie wurden dann an Aluminiumoxyd aus Chloroform chromatographiert. Die Säule wurde mit 96-proz. Alkohol eluiert und beim Einengen fielen nach einiger Zeit sehr kleine weiße Prismen aus. Fp. 252 °.

2.092 mg Subst. (bei 120 ° i. V. getr.): 5.144 mg $CO_2$, 0.122 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{34}O_7$ | (420) | Ber.: | C 65.71 | H 7.62 |
| | | Gef.: | 65.81 | 7.71 |

*Aldehyd der Barytspaltung.*

Die Mutterlauge der Barytspaltung lieferte nach einiger Zeit eine voluminöse Fällung von reinem Bariumcarbonat. Die Lösung wurde mit Äther ausgezogen und der Auszug mit Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Es entstand eine Fällung, die aus Alkohol in schönen, langen, gelben Nadeln kristallisierte. Der Zersetzungspunkt 164 ° zeigte keine Depression mit dem Hydrazon von Acetaldehyd.

3.298 mg Subst. (bei 100 ° i. V. getr.): 5.190 mg $CO_2$, 1.070 mg $H_2O$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_8H_8O_4N_4$ | (224) | Ber.: | C 42.86 | H 3.57 |
| | | Gef.: | 42.61 | 3.60 |

Da keine weitere Substanz aus der Mutterlauge isolierbar war, liegt die Vermutung nahe, daß der Acetaldehyd aus dem Abbau der Methyl-Reduktinsäure stammt.

*Boraxspaltung.*

1 g Calactin wurde mit 10 ccm einer 20-proz. Borax-Lösung 48 Stunden im Stickstoffstrom gekocht. Die gelbbraune Lösung wurde auf 20 ccm verdünnt und mit 1 n-HCl eben angesäuert. Es entstand eine voluminöse gelbliche Fällung, die sorgfältig mit heißem Wasser gewaschen wurde, um Borsäure zu entfernen. Die Fällung löste sich leicht in Alkohol, aber trotz Chromatographieren und mehrmaligem Umfällen durch Zusatz von Wasser war es nicht möglich, kristallisierte Produkte zu erhalten.

Während der Spaltung wurde der Stickstoffstrom durch Dinitrophenylhydrazinlösung geleitet und kleine Mengen vom Acetaldehyd-Hydrazon erhalten. Weiterhin wurde durch Ausäthern der sauren Mutterlauge eine Substanz erhalten, die neutrale Silbernitratlösung reduzierte und ein dunkelrotes Hydrazon vom Schmelzpunkt 220 ° (amorph) lieferte. Vermutlich war die Substanz Methylreduktinsäure.

## Literatur.


1. G. Hesse und F. Reicheneder, Über das afrikanische Pfeilgift Calotropin I. A. *526*, 252 (1936).
2. G. Hesse, F. Reicheneder und H. Eysenbach, Die Herzgifte im Calotropin-Milchsaft II. A. *537*, 67 (1938).
3. G. Hesse und H. Eilbracht, Dissertation Eilbracht, Marburg.
4. T. Reichstein und R. Oppenauer, Helv. *17*, 390 (1934).
5. F. Kögl, H. Becker, G. de Voss und E. Wirth, A. *465*, 253 (1929).

## Lebenslauf.

Am 17. April 1915 wurde ich in Boston, U.S.A., als Sohn des Chemikers Rudolf Hütz geboren. Meine Schulausbildung begann ich in Englewood, N.J., und setzte sie nach zwei Jahren in Pawling, N.Y., fort. Im Juni 1932 erhielt ich dort mein Schulabgangszeugnis.

Vom September 1932 bis Juni 1936 war ich an der Universität Princeton, N.J., immatrikuliert. Als Hauptfach belegte ich Chemie und im Juni 1936 erwarb ich das „Bachelor of Arts"-Diplom.

Im Herbst 1936 immatrikulierte ich mich dann an der Universität München und arbeitete das erste Semester im Staatslaboratorium unter Leitung von Herrn Geheimrat Professor Dr. H. W i e l a n d. Im April 1937 begann ich meine Doktorarbeit, die ich im Februar 1939 zum Abschluß brachte. Die zweite Verbandsprüfung habe ich am 1. Juni 1938 abgelegt.